

## Zastosowanie preparatu oksykodonu z naloksonem (Targin) u pacjentki z bólem przewlekłym – opis przypadku

*Using the preparation of oxycodone with naloxone (Targin) in a chronic pain patient – case report*

Jan Leon Dobrogowski<sup>1</sup>, Magdalena Kocot-Kępska<sup>1</sup>, Anna Przeklasa-Muszyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

<sup>2</sup>Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

### Streszczenie

Ból przewlekły jest chorobą samą w sobie, wymaga kompleksowego leczenia z uwzględnieniem farmakoterapii, zabiegów interwencyjnych, rehabilitacji, psychoterapii oraz neuromodulacji. Opioidy pozostają najbardziej skuteczną i najpowszechniej stosowaną metodą leczenia pacjentów z bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego. W badaniach klinicznych silne opioidy wykazały skuteczność w leczeniu bólu u chorych na nowotwór, osób z bólem receptorowym i neuropatycznym, a także u pacjentów w wieku podeszłym. Przy długotrwałym stosowaniu opioidów należy brać pod uwagę objawy niepożądane: zaparcia, uzależnienie fizyczne i psychiczne, tolerancję, hiperalgezę wywołaną opioidami, ryzyko wystąpienia zaburzeń immunologicznych oraz hormonalnych. Stosowanie silnych leków opioidowych u pacjentów z bólem pochodzenia nienowotworowego powinno być prowadzone według zaleceń ekspertów opracowanych w poszczególnych krajach. W pracy przedstawiono pacjentkę z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, u której zastosowano preparat oksykodonu z naloksonem (Targin) i uzyskano dobrą kontrolę bólu przy braku objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

**Słowa kluczowe:** ból przewlekły, farmakoterapia, oksykodon/nalokson, zaparcia.

### Abstract

Chronic pain is a disease in itself, requires a multimodal treatment including pharmacotherapy, interventional procedures, rehabilitation, psychotherapy and neuromodulation. Opioids are the most effective and most widely used in the treatment of patients with moderate to severe pain. Strong opioids in clinical trials have demonstrated their efficacy in patients with cancer, in patients with nociceptive and neuropathic pain, as well in elderly. The long-term use of opioids is associated with side effects: constipation, physical and mental abuse, tolerance, opioid-induced hyperalgesia, the risk of immune and hormonal disorders. The use of strong opioids in patients with non-malignant pain should be carried out according to the experts recommendations developed in different countries. This paper presents a patient with non-malignant chronic pain in the course of Crohn's disease, in which the applied formulation of oxycodone with naloxone (Targin) gave good pain control with no side effects from the gastrointestinal tract.

**Key words:** chronic pain, pharmacotherapy, oxycodone-naloxone, constipation.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jan Leon Dobrogowski, Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Śniadeckich 10, 31-501 Kraków, e-mail: midobrog@cyf-kr.edu.pl

### WSTĘP

Ból – nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne – odgrywa zazwyczaj rolę ochronną: ostrzega

ustrój przed działaniem czynnika uszkadzającego tkanki (uraz, choroba) oraz wyzwała odruchową i behawioralną odpowiedź w celu ograniczenia do minimum skutków uszkodzenia. Ból przewlekły, trwający

dłużej niż normalny przewidywany czas zdrowienia, traci swój ostrzegawczo-obronny charakter i staje się chorobą samą w sobie, która wymaga kompleksowego leczenia z uwzględnieniem farmakoterapii, zabiegów interwencyjnych, rehabilitacji, psychoterapii oraz neuromodulacji [1]. Według danych epidemiologicznych ból przewlekły dotyczy nawet 27% dorosłej populacji Polski i jest istotnym problemem nie tylko zdrowotnym, lecz także socjoekonomicznym [2]. Farmakoterapia pozostaje podstawową metodą terapeutyczną, jednakże powinna być tylko częścią złożonego programu rehabilitacyjnego, którego efektem ma być nie tylko zmniejszenie stopnia nasilenia bólu, lecz także poprawa jakości życia pacjenta oraz jego powrót do normalnej aktywności rodzinnej i społecznej [3]. Opioidy pozostają najbardziej skuteczną i najpowszechniej stosowaną metodą leczenia pacjentów z bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego. Cechuje je wysoki stopień bezpieczeństwa pod warunkiem znajomości ich cech farmakokinetycznych i farmakodynamicznych [4, 5]. W badaniach klinicznych silne opioidy wykazały skuteczność w leczeniu bólu nie tylko u chorych na nowotwór, lecz także u pacjentów z bólem pochodzenia receptorowego, najczęściej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, i neuropatycznego, dotyczy to również pacjentów w wieku podeszłym [6–13]. W populacji chorych z bólem przewlekłym istnieje grupa osób z bólem pochodzenia nienowotworowego o znacznym nasileniu, u których długotrwałe stosowanie silnych opioidów może zmniejszyć dolegliwości bólowe i cierpienie oraz poprawić jakość życia i możliwości funkcjonowania chorych. Dotyczy to sytuacji, gdy leczenie przyczynowe zostało zakończone lub jest niemożliwe do przeprowadzenia, a inne, zgodne z medycyną opartą na dowodach naukowych, metody terapii objawowej są nieskuteczne i nie zapewniają odpowiedniego poziomu analgezji [6, 14–20]. Należy podkreślić, że przeglądy systematyczne badań klinicznych dotyczących zastosowania silnych opioidów u pacjentów z bólem nienowotworowym dostarczają tylko słabych dowodów na długoterminową skuteczność analgetyczną silnych opioidów, jednocześnie dowody na poprawę jakości życia nie są jednoznaczne, co jednak nie przesądza o nieskuteczności takiego leczenia u konkretnego pacjenta [14, 15, 21].

Stosowanie leków opioidowych u pacjentów z bólem pochodzenia nienowotworowego powinno być prowadzone według zaleceń ekspertów opracowanych w poszczególnych krajach [14, 15]. W Polsce takie zalecenia opublikowano w 2004 i 2007 r. Autorzy zaleceń podkreślają konieczność wymiarczkowania optymalnej dawki opioidu preparatami o szybkim uwalnianiu, a następnie zastosowania preparatu o powolnym uwalnianiu. Obowiązkowe jest także monitorowanie pacjenta, szczególnie w kierunku objawów świadczących o nieprawidłowym stosowaniu leku opioidowego [22, 23].

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 55, została skierowana do Poradni Leczenia Bólu w Krakowie w listopadzie 2012 r. z powodu silnych, niepoddających się dotychczasowemu leczeniu dolegliwości bólowych brzucha i krzyża w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna).

Dolegliwości bólowe brzucha, głównie podbrzusza, pojawiły się ok. 10 lat temu, początkowo miały charakter nawracający, wiązały się z okresami remisji i zaostrzeń choroby podstawowej. Od ok. 5 lat dolegliwości bólowe brzucha mają charakter stały, z zaostrzeniami po posiłkach, dodatkowo pojawiły się bóle krzyża. Pacjentka ocenia ból brzucha w skali NRS na 5–6, podobne nasilenie mają bóle krzyża, w trakcie zaostrzeń ból brzucha oceniany jest na 8–10. Ból ma charakter ściskający. Z powodu choroby podstawowej pacjentka była wielokrotnie operowana, obecnie utrzymuje się przetoka jelitowo-skróna. Okresowo pojawiają się biegunki. Od ok. 5 lat kobieta w celu złagodzenia bólu stosuje parenteralnie petydynę w dawce 500–600 mg/dobę. Lek ten łagodzi dolegliwości bólowe, ale jednocześnie wywołuje bardzo silne uczucie euforii. Pacjentka dotychczas poważnie nie chorowała, w wywiadzie nie odnotowano uzależnień od innych substancji. Okresowo stosuje sulfasalazynę w dawce 4 g/dobę, pozostaje pod stałą opieką gastroenterologa.

Na podstawie wywiadu i badania klinicznego rozpoznano:

- ból trzewny,
- bóle krzyża, prawdopodobnie jako enteroartropatia w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna,
- jatrogenne uzależnienie od opioidów.

Podstawowym problemem, z którym zgłosiła się pacjentka, było ustalenie optymalnego leczenia przeciwbólowego. Kilkakrotnie w trakcie dotychczasowej terapii w poradniach leczenia bólu podejmowano próby odstawienia petydyny i włączano buprenorfinę lub metadon. Próby leczenia tymi lekami opioidowymi były nieskuteczne, każdorazowo występowały nasilone objawy niepożądane w postaci nudności niepoddających się leczeniu objawowemu, które powodowały powrót do poprzedniej terapii.

W trakcie wizyty w Poradni Leczenia Bólu w Krakowie przeprowadzono dożylnie miareczkowanie oksykodonu. Lek ten podawano dożylnie w dawce 1 mg w odstępach 10-minutowych, każdorazowo oceniając stopień nasilenia bólu po podaniu leku oraz występowanie objawów niepożądanych. Stopień nasilenia bólu przed rozpoczęciem podawania preparatu wynosił 7 w skali NRS, po podaniu łącznie 4 mg oksykodonu nasilenie bólu zmniejszyło się do 4 w skali NRS, wystąpił szum w uszach trwający ok. 1–2 minut, kontynuowano podawanie leku. Po podaniu oksykodonu w całkowitej dawce 10 mg uzyska-

no ulgę w dolegliwościach do poziomu 2 w skali NRS, pacjentka nie zgłaszała objawów niepożądanych, nie obserwowano także nadmiernej senności czy sedacji. Do dalszego leczenia zalecono preparat oksykodonu z naloksonem (Targin) doustnie w dawce 20 mg 2 razy dziennie oraz petydynę parenteralnie w razie ostrego bólu. Po 2 tygodniach w trakcie wizyty kontrolnej pacjentka zgłaszała zmniejszenie nasilenia bólu do poziomu 3 w skali NRS, ale każdorazowo po zażyciu preparatu Targin występowały nudności. Zalecono objawowe leczenie nudności – metoklopramid w tabletkach 10 mg raz dziennie, ondansetron w tabletkach 8 mg doraźnie. Po kolejnych dwóch tygodniach w trakcie wizyty kontrolnej pacjentka nie zgłaszała nudności, utrzymywał się dobry efekt analgetyczny, ból oceniała na 2 w skali NRS, stosowała dziennie tylko jedno wstrzyknięcie petydyny w razie silnych dolegliwości bólowych. Zalecono kontynuację dotychczasowego leczenia farmakologicznego. Pacjentka pozostaje pod okresową obserwacją Poradni Leczenia Bólu w Krakowie, dolegliwości bólowe są dobrze kontrolowane. Nie występują objawy niepożądane, lek nie nasila także symptomów choroby podstawowej. Zalecono zabiegi neuromodulacji oraz konsultację psychologiczną i psychoterapię jako elementy leczenia kompleksowego. W następnym etapie leczenia planowana jest próba wycofania petydyny.

Na podstawie przypadku pacjentki z bólem w przebiegu nieuleczalnej choroby przewlekłej można zaobserwować wiele problemów, jakie napotyka zespół terapeutyczny w trakcie stosowania silnych opioidów. Są to:

- dobór właściwego opioidu do długotrwałej terapii,
- określenie właściwej dawki opioidu,
- ryzyko uzależnienia – różnice pomiędzy opioidami,
- konieczność kompleksowego leczenia pacjentów z bólem przewlekłym.

Wyboru opioidu w praktyce klinicznej dokonuje się z uwzględnieniem czynników dotyczących pacjenta oraz właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych samego leku, a także kosztów leczenia i dostępności leku. Choroby współistniejące także warunkują wybór opioidu, gdyż zaburzenie funkcji wątroby czy nerek może wpływać zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo leku. Uważa się, że powinowactwo opioidu do poszczególnych typów receptorów opioidowych może mieć znaczenie w indukowaniu analgezji, czego przykładem jest oksykodon, który ze względu na swoje szczególne powinowactwo do receptorów opioidowych  $\kappa$  może być przydatny zwłaszcza w leczeniu bólu pochodzenia trzewnego [24, 25].

Indywidualne zapotrzebowanie pacjenta na opioid jest znacznie zróżnicowane, stąd konieczność miareczkowania odpowiedniej, skutecznej i bezpiecznej dawki leku. Miareczkowanie pozwala na ustalenie optymalnej dawki opioidu dla danego pacjenta, tj. uży-

skanie ulgi w dolegliwościach przy akceptowalnych objawach niepożądanych. Indywidualne różnice zależą od wieku, płci, czynników psychologicznych i rodzaju bólu, a właściwy dobór i dawkowanie leku opioidowego pozwalają na zrównoważenie bilansu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Miareczkowanie powinno być prowadzone zarówno u pacjentów, którzy nie byli dotychczas leczeni opioidami, jak i u tych otrzymujących już leki opioidowe, gdy nie udało się uzyskać odpowiedniej ulgi w dolegliwościach [5, 24, 26]. W specjalistycznych ośrodkach leczenia bólu miareczkowanie takie odbywa się zwykle drogą dożylną, pacjentowi podaje się 1–2 mg morfiny lub oksykodonu z okresem refrakcji wynoszącym 5–10 minut, każdorazowo oceniając stopień nasilenia bólu oraz objawy niepożądane. Po uzyskaniu optymalnej ulgi w bólu, znając biodostępność danego leku z przewodu pokarmowego, można obliczyć dawkę leku, która powinna być stosowana doustnie, oczywiście dodatkowo zabezpieczając pacjenta preparatem o szybkim uwalnianiu w celu opanowania bólu ostrego, przebijającego [24]. Przykładowo biodostępność oksykodonu z przewodu pokarmowego wynosi 60–87%, zatem dawka leku stosowana doustnie powinna stanowić ok. 1,5 dawki podanej dożylnie [27].

W długoterminowym leczeniu silnymi opioidami należy także uwzględnić ryzyko uzależnienia i wybierać leki o minimalnym ryzyku. Uzależnienie fizyczne jest fizjologicznym zjawiskiem farmakologicznym, definiowanym jako pojawienie się objawów abstynencji po zmniejszeniu dawki leku opioidowego, nagłym odstawieniu leku lub po podaniu antagonisty. Dokładny czas rozwoju uzależnienia fizycznego nie jest znany, jednak uważa się, iż objawy mogą się pojawić już po 3 dniach ciągłego podawania opioidu [28]. Objawy abstynencji mogą obejmować wiele dolegliwości, są to zwykle nadmierna potliwość, biegunka, drżenia mięśniowe, niepokój, drażliwość, zaburzenia snu, bóle kości i mięśni. U pacjentów cierpiących z powodu bólu przewlekłego abstynencja rzadko jest problemem, który wymaga specjalnego postępowania, z wyjątkiem przypadkowego podania substancji antagonistycznej. Uzależnienie psychiczne dotyczy natomiast zmian w zachowaniu pacjenta i oznacza przymusowe poszukiwanie i chęć otrzymania opioidu za wszelką cenę dla zaspokojenia jedynie potrzeb psychicznych, a nie w celu uśmierzania bólu [5, 29]. Szacuje się obecnie, że ryzyko uzależnienia psychicznego pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego dotyczy 3–5% z nich. Czynniki predysponującymi jest uzależnienie od alkoholu lub innych substancji w wywiadzie, młody wiek chorego oraz współistnienie zaburzeń psychicznych czy emocjonalnych [28]. Lekiem opioidowym o szczególnie wysokim ryzyku rozwoju uzależnienia jest petydyna ze względu na właściwości farmakodynamiczne. Produktem metabolizmu pety-

dyny jest norpetydyna, która wykazuje 50% aktywności przeciwbólowej petydyny, ma działanie neurotoksyczne i odpowiada za niepożądane skutki ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występujące w wyniku stosowania leku. Czas półtrwania ( $t_{1/2}$ ) norpetydyny wynosi 14–21 godz., podczas gdy  $t_{1/2}$  petydyny wynosi 4–6 godz. Kumulacja norpetydyny może indukować objawy głównie ze strony OUN: zaburzenia świadomości, omamy, halucynacje, pobudzenie, drżenia i napady drgawkowe. Ze względu na tworzenie się neurotoksycznego metabolitu petydyna odznacza się efektem pułapowym, nie jest analgetykiem alternatywnym dla morfiny ani nie jest zalecana w leczeniu przewlekłym [26, 30].

Opioidy, mimo iż są niezwykle skuteczne w łagodzeniu dolegliwości bólowych, wywołują jednocześnie wiele problemów zarówno po ich jednorazowym podaniu, jak i przy stosowaniu długotrwałym. W wypadku podań jednorazowych, krótkotrwałych na pierwszy plan wysuwają się objawy niepożądane, takie jak: głównie sedacja, senność, splątanie, depresja oddechowa, dysforia, nudności i wymioty oraz świąd skóry. Przy stosowaniu długotrwałym należy brać pod uwagę objawy niepożądane głównie w postaci zapać, a także rozwój uzależnienia fizycznego i psychicznego, tolerancji, hiperalgezji wywołanej opioidami oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń immunologicznych oraz hormonalnych [5, 31]. Nudności, wymioty, senność i splątanie wykazują tendencję do ustępowania w miarę trwania terapii opioidami, co jest spowodowane rozwojem tolerancji na te objawy w ciągu 5–7 dni od rozpoczęcia terapii. Depresja oddechowa może wystąpić, gdy stosowane są zbyt duże dawki opioidów, gdy dawki opioidu zwiększane są zbyt szybko lub w przypadku równoczesnego stosowania innych leków działających depresyjnie na OUN, np. benzodwazepin. Podczas długotrwałej terapii opioidami zaparcia są jednym z najczęściej występujących objawów niepożądanych i na ten objaw nie rozwija się tolerancja. Są one zazwyczaj najbardziej nasilone w początkowym okresie leczenia, przy zwiększaniu dawek opioidu oraz u starszych pacjentów [5, 26].

Zaparcia wywołane opioidami są tylko jednym z objawów zaburzeń jelitowych towarzyszących terapii z zastosowaniem leków z tej grupy. Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują u prawie 50% pacjentów i mogą obejmować, prócz zapać, również bóle brzucha, utratę apetytu, wzdęcia, refluks żołądkowo-jelitowy [32, 33]. Mechanizm powstawania takich zaburzeń wynika głównie z działania leku poprzez receptory opioidowe zlokalizowane w spłotach nerwowych błony mięśniowej przewodu pokarmowego oraz podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego, a efektem jest spowolnienie pasażu treści jelitowej, zwiększenie napięcia zwieraczy i zwiększenie wchłaniania wody ze światła jelita [34]. Poszczególne opioidy różnią się między sobą pod względem ryzy-

ka wywoływania zapać – tramadol, buprenorfina i fentanyl rzadziej niż morfiną wywołują zaparcia, podobnie mniejsze ryzyko zapać obserwuje się przy parenteralnym podawaniu opioidu, ale zawsze należy pamiętać o włączeniu profilaktyki przeciwwzparciowej [35]. Mniejsze ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w postaci zapać obserwuje się także podczas stosowania opioidu w połączeniu z niewielką dawką leku antagonistycznego w formie tabletek o powolnym uwalnianiu, np. oksykodon w połączeniu z naloksonem redukuje częstość zapać o 45% w porównaniu z samym oksykodonom [36, 37]. Zaburzenia jelitowe spowodowane opioidami mogą znacznie obniżać jakość życia pacjenta z bólem przewlekłym i stanowią jednocześnie jedną z najczęstszych przyczyn zaprzestania leczenia opioidem [32]. Z kolei stosowanie leków przeczyszczających w wypadku zapać wywołanych opioidami nie jest tak skuteczne jak w wypadku zapać o innej etiologii [38].

U przedstawionej pacjentki analgetykiem z wyboru pozostawał oksykodon z naloksonem, gdyż ze względu na chorobę podstawową należało wybrać lek o korzystnym profilu działania w bólu trzewnym, co zapewnia oksykodon, a jednocześnie do minimum ograniczyć wpływ leku opioidowego na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, a także ograniczyć konieczność stosowania np. leków przeczyszczających, co z kolei zapewnia połączenie opioidu z naloksonem w proporcji 2 : 1. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano, że takie połączenie oksykodonu z naloksonem przynosi taki sam efekt analgetyczny jak oksykodon, jednocześnie dodatek naloksonu zmniejsza istotnie ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego [37]. Nalokson wchłania się z przewodu pokarmowego, blokując wcześniej receptory opioidowe w ścianie przewodu pokarmowego, następnie podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu, dzięki czemu nie antagonizuje analgezji na poziomie OUN [39].

W dostępnym piśmiennictwie nie ma opisu podobnego przypadku klinicznego, tym bardziej ogólnych zaleceń dotyczących wyboru opioidu w wypadku przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego. W konkretnej sytuacji klinicznej dostępność wielu różnych leków opioidowych o zróżnicowanych właściwościach farmakologicznych pozwala praktycznie na dobór prawie idealnego analgetyku dla indywidualnego pacjenta z uwzględnieniem czynników farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Jednakże na każdym etapie leczenia opioidami kluczową rolę odgrywa ścisła obserwacja pacjenta pod względem objawów niepożądanych. W takich sytuacjach można rozważyć leczenie objawowe lub zmianę opioidu na inny lek opioidowy, a rodzaj postępowania powinien być zawsze dokładnie oceniony pod względem bilansu ryzyka i korzyści dla pacjenta. Szczególne znaczenie u pacjentów z bólem pochodzenia nie-



nowotworowego ma nieprawidłowy wzorzec stosowania opioidu, a wszelkie objawy świadczące o takiej sytuacji powinny skłonić zespół leczący do wnikliwej oceny pacjenta, a w momencie, gdy ryzyko przewyższa korzyści uzyskane w wyniku terapii, lek powinien być stopniowo odstawiony [5].

U pacjentów z bólem w przebiegu schorzenia przewlekłego konieczne jest wdrożenie kompleksowego leczenia bólu w ramach specjalistycznego ośrodka leczenia bólu, które może być potem kontynuowane w ramach opieki POZ. Postępowanie multimodalne obejmuje swym zakresem nie tylko aspekt funkcjonowania fizycznego, lecz także funkcjonowania psychicznego i społecznego, w tym ma umożliwić powrót do pracy zawodowej, a dane z literatury wskazują na lepszą skuteczność takiego postępowania w porównaniu z pojedynczą metodą leczniczą [40, 41]. Metody leczenia obejmują farmakoterapię, programy rehabilitacyjne, psychoterapię, techniki medycyny komplementarnej i alternatywnej, a u wybranych pacjentów także zastosowanie technik interwencyjnych.

## PIŚMIENNICTWO

- Schatman ME. Interdisciplinary chronic pain management: perspectives on history, current status, and future viability. W: Bonica's management of pain. 4th ed. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.
- Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Ocena badań epidemiologicznych dotyczących bólu przewlekłego nienowotworowego prowadzonych w Europie w 2002 roku przez Mundipharma. *Ból* 2004; 3: 18-24.
- Lipman AG. Rational pharmacotherapy for pain. W: Bonica's management of pain. 4th ed. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.
- Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18 (4 Suppl): S3-13.
- Inturrisi CE, Lipman AG. Opioid analgesics. W: Bonica's management of pain. 4th ed. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.
- Kalso E, Simpson KH, Slappendel R i wsp. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC Med* 2007; 5: 39.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8: 287-313.
- Choquette D, McCarthy TG, Rodrigues JF i wsp. Transdermal fentanyl improves pain control and functionality in patients with osteoarthritis: an open-label Canadian trial. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 587-595.
- Klepstad P, Kaasa S, Cherny N i wsp.; Research Steering Committee of the EAPC. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005; 19: 477-484.
- Newshan G, Lefkowitz M. Transdermal fentanyl for chronic pain in AIDS: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 69-77.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174: 1589-1594.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006146.
- Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain* 2008; 24: 469-478.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S i wsp. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I – evidence assessment. *Pain Physician* 2012; 15 (3 Suppl): S1-65.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S i wsp. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 – guidance. *Pain Physician* 2012; 15 (3 Suppl): S67-116.
- Gupta S, Atcheson R. Opioid and chronic non-cancer pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 6-12.
- Calvo-Alén J. Opioids in chronic musculoskeletal conditions. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2: 291-297.
- Taylor R Jr, Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Controlled release formulation of oxycodone in patients with moderate to severe chronic osteoarthritis: a critical review of the literature. *J Pain Res* 2012; 5: 77-87.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG i wsp. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10: 113-130.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG i wsp. Opioids for chronic non-cancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American pain society and American academy of pain medicine clinical practice guideline. *J Pain* 2009; 10: 131-146.
- Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ i wsp. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD006605.
- Dobrogowski J, Wordliczek J, Hilgier M. Zasady stosowania silnych opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego. *Ból* 2004; 5: 12-17.
- Dobrogowski J., Wordliczek J. Zastosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem nienowotworowym (zalecenia). W: Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Opioidowe leki przeciwbólowe. W: Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Woroń J (red.). Medical Education Sp. z o.o., Warszawa 2012.
- Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 578-591.
- Kalso E. Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. In: Pain 2008 – an update review: refresher course syllabus. Castro-Lopes JM, Raja S, Schmelz M (ed.). IASP Press, Seattle 2008.
- Pöyhä R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 63-67.
- Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129: 235-255.
- Sjogren P, Eriksen J. Opioid analgesics. W: Textbook of Palliative Medicine. Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, von Gunten C. Edward Arnold Publishers Ltd, London 2009.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dolcontral 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji. 28.05.2012.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl): 3-14.
- Lucero M, Von Scheele B, Blackard R i wsp. The incidence and impact of gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with opioid analgesic use: a review of the literature. *J Pain* 2006; 7: S89.

33. Annunziata K, et al. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *J Pain* 2006; 7: S89.
34. Shahbazian A, Heinemann A, Schmidhammer H i wsp. Involvement of micro- and kappa-, but not delta-, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 741-750.
35. Ueberall MA, Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
36. Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA i wsp. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomized, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10: 12.
37. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G i wsp. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26: 50-60.
38. Irving G, Hermanns K, Cousins M, et al. Gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with long-term opioid analgesic therapy in a large, persistent non-cancer pain population. *J Pain* 2006; 7: S89.
39. Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review. *Adv Ther* 2010; 27: 714-730.
40. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112: 810-833.
41. Wytyczne postępowania w bólu przewlekłym Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Kolegium Lekarzy Rodzinnych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.